

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Clinique d'ophtalmologie

FACULTÉ DE MÉDECINE

Professeur : A. FRANCESCHETTI

**L'effet de la phénylbutazone
et du synopène sur la barrière
hémato-oculaire du lapin**

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Joël Boaz CHODOS

de

MONTREAL

Thèse N° 2463

**Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE**

1957



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546408_0031

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Clinique d'ophtalmologie

FACULTÉ DE MÉDECINE

Professeur : A. FRANCESCHETTI

**L'effet de la phénylbutazone
et du synopène sur la barrière
hémato-oculaire du lapin**

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Joël Boaz CHODOS

de

MONTREAL

Thèse No 2463



**Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE**

1957

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur A. Franceschetti, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 29 janvier 1957.

Le doyen :

Eric MARTIN

Thèse N° 2463

Qu'il nous soit permis d'exprimer ici à M. le Professeur A. Franceschetti notre profonde gratitude pour le bienveillant intérêt qu'il nous a témoigné lors de l'élaboration de cette thèse.

A M. le Professeur A. Linder ainsi qu'à Monsieur Lang nous adressons nos vifs remerciements pour leur aide précieuse.

Nous tenons à remercier également Madame Goldflam et Monsieur Girardet pour leur assistance technique.

A MES CHERS PARENTS.

C'est en 1946, qu'AMSLER et HUBER perfectionnèrent l'épreuve clinique de la perméabilité de la barrière hémato-oculaire à la fluorescéine. Le principe de la méthode fut établi lors de l'expérience faite par EHRLICH en 1881/82, sur le lapin. Lorsqu'on injecte de la fluorescéine sodique par voie intra-veineuse, cette substance traverse la barrière hémato-oculaire de l'œil sain et plus rapidement encore celle de l'œil malade. Selon AMSLER, la fluorescéine traverse la barrière de l'œil humain derrière l'iris et apparaît toujours en premier au rebord pupillaire. L'origine de l'humeur aqueuse et la perméabilité de la barrière hémato-oculaire jouent un rôle de première importance dans la vie végétative de l'œil sain.

Pour des raisons pratiques, nous avons choisi le lapin comme animal d'expérience puisque la fluorescéine peut être facilement injectée dans la veine auriculaire de ce rongeur. Les lapins utilisés avaient tous environ une année. Chez des lapins normaux de cet âge, la fluorescéine injectée par voie endo-veineuse traverse d'habitude la barrière hémato-oculaire plus rapidement que chez l'homme. Si la perméabilité des parois capillaires formant la barrière hémato-oculaire est altérée par un processus pathologique, soit local ou général, la fluorescéine apparaîtra plus vite dans la chambre antérieure. Les substances qui diminuent la perméabilité de la barrière hémato-oculaire normale sont en général mal connues, alors que ce n'est pas le cas pour celles qui régularisent une barrière pathologiquement hyperperméable.

Nous avons mesuré la perméabilité de la barrière hémato-oculaire à la fluorescéine, selon la méthode standard d'AMSLER et HUBER. On injecte 0,1 cc. de fluorescéine sodique à 10 % par voie intraveineuse. Un assistant maintient le lapin devant la lampe à fente (Haag-Streit), si possible dans la même position lors de chaque mesure de la pénétration de la fluorescéine dans la chambre antérieure. Il est indispensable de pratiquer ce

test dans un local bien obscurci. L'appareillage comprend, en plus de la lampe à fente Haag-Streit, une résistance variable de 0-4 Ohms couplée en série avec le transformateur et l'ampoule de la lampe à fente. En outre, un ampèremètre échelonné de 0-5 amps. indique le courant à tout instant dans le circuit. L'éclairement de la lampe à fente peut être réduit à volonté au moyen d'un rhéostat, et le courant en résultant peut être lu sur l'ampèremètre. Les observations sont faites avec le plus faible grossissement du microscope, c'est-à-dire un oculaire 6× et un objectif d'une distance focale de 60 mm, donnant un grossissement de 9,5×. L'angle fait par les bras de la lampe à fente reste constant à 45 degrés. Ce détail est de première importance puisque l'intensité de la fluorescence dépend en partie de l'angle d'incidence du rayon lumineux. L'observateur doit avoir une sensibilité absolue pour le vert et doit s'être adapté à l'obscurité au moins cinq minutes avant de commencer le test. Le diaphragme de la fente est fixé à 2,5 mm en longueur et 1,25 mm en largeur.

Le rhéostat étant à zéro, nous obtenons le maximum de lumière. La fluorescence apparaît en premier au voisinage de la pupille, sur son fond noir, alors que sur l'iris dont le pouvoir de réflexion est relativement grand, l'observation s'avère plus difficile, voir impossible. 5, 15 et 25 minutes après l'injection intraveineuse de fluorescéine, le faisceau lumineux est dirigé à travers la chambre antérieure et l'on diminue le courant jusqu'à ce que toute fluorescence ait disparu. La valeur indiquée par l'ampèremètre est alors notée.

Lors de son passage de la circulation sanguine vers la chambre antérieure, la fluorescéine doit traverser la barrière hémato-oculaire qui, dans la région de l'iris, est constituée comme on le sait, uniquement par des parois capillaires. Dans la région du corps ciliaire, par contre, viennent s'ajouter à la paroi capillaire, du tissu intersticiel et un épithélium formé de deux couches de cellules. Il est difficile de juger ce qui se passe lors du passage de cette substance étrangère au travers de ces substrats anatomiquement divers. En tout cas, le degré de pénétration de la fluorescéine dans la chambre antérieure est une indication certaine de la perméabilité capillaire de l'organisme en général, pourvu que l'œil soit sain.

Le but de nos expériences est :

1. De démontrer l'action de l'Irgapyrine en injection intramusculaire sur la barrière normale du lapin.
2. D'établir l'effet sur la perméabilité capillaire du lapin d'un choc anaphylactique produit expérimentalement avec du sérum de cheval, et de le comparer à celui obtenu chez des lapins ayant préalablement subi un traitement avec :

a) *Butazolidine*

ou

b) *Synopène*.

Nous nous sommes servis du test à la fluorescéine comme indice d'altération de la perméabilité capillaire.

Les résultats de nos expériences furent soumis à une analyse statistique, par M. R. Lang du Laboratoire de Statistique mathématique de l'Université de Genève sous la direction du Prof. A. Linder. Le procédé fut le même pour toutes les expériences. L'aspect général de la courbe donnant la perméabilité en fonction du temps après injection de fluorescéine est donné dans la figure 1.

Pour tirer une conclusion, il faut comparer plusieurs courbes de perméabilité. En pratique, il est difficile de manipuler des courbes du type représenté par la fig. 1 ; c'est pourquoi nous avons préféré transformer ces courbes en lignes droites, que l'on peut facilement comparer à l'aide de procédés statistiques courants.

Nous avons employé la formule suivante où Z désigne le temps après l'injection de fluorescéine et U l'ampérage :

$$x = \frac{2 \log Z - 3 \log 5}{\log 5} \qquad y = \log [10 (U - 2,3)]$$

Il a été établi que dans toutes nos expériences cette transformation donnait une relation linéaire entre x et y.

Pour obtenir la ligne droite représentant la courbe de perméabilité transformée, deux points suffisamment espacés doivent être connus. Cependant, trois points ont été déterminés pour nous permettre de tester la linéarité. Ces tests nous ont permis de prouver que dans nos graphiques la modification de la courbe de perméabilité donnait des lignes droites. Les trois points ont été choisis à 5, 15 et 25 minutes après l'injection de fluorescéine.

Les relations linéaires pour chaque groupe d'expériences sont parallèles mettant ainsi en évidence la constance intrinsèque des données malgré les variations découlant des erreurs de l'expérience (variantes biologiques provenant des animaux et erreurs subjectives).

Dans ce cas, la comparaison des effets des divers médicaments est simplifiée parce qu'elle consiste uniquement à étudier la distance entre les droites parallèles.

Il existe une différence entre deux effets si la distance entre les parallèles dépasse ses limites fiduciaires. Ces limites ont été placées à un

seuil de 95% par des méthodes statistiques standard. Ceci est le seul moyen de déterminer objectivement un changement significatif dans la perméabilité de la barrière hémato-oculaire. Les limites fiduciaires choisies correspondent à un χ^2 significatif, c'est-à-dire des valeurs en dehors de ces limites peuvent être considérées avec une forte probabilité comme pathologiques.

1. *Irgapyrine. — Effet sur la barrière hémato-oculaire normale du lapin.*

Nous avons testé l'effet de l'Irgapyrine sur la perméabilité de la barrière hémato-oculaire déterminée préalablement dans deux séries de neuf lapins normaux. Dans toutes nos expériences, la dose standard de 100 mg/kg d'Irgapyrine fut injectée par voie intramusculaire.

Dans les deux séries, les animaux furent répartis en trois groupes égaux. Le premier groupe reçut une seule injection d'Irgapyrine, alors que celle-ci fut répétée deux et trois jours de suite respectivement dans le deuxième et troisième groupe. La perméabilité fut observée chez les différents animaux 15, 30 et 45 minutes après la dernière injection dans la série I, et 2, 4 et 6 heures dans la série II. Les divers tests de perméabilité ont été comparés selon le temps écoulé après la dernière injection d'Irgapyrine (fig. 2 et 3).

Si nous comparons les courbes de perméabilité transformées et leurs limites fiduciaires calculées à un seuil de probabilité de 95%, nous trouvons que l'Irgapyrine diminue la perméabilité de la barrière normale après 30 et 45 minutes et de façon moins significative après 4 et 6 heures. Cependant, vu le petit nombre d'animaux utilisés, nous avons préféré employer les limites fiduciaires à un seuil de probabilité de 99%. Dans ce cas, seuls les animaux examinés après 30 et 45 minutes montrèrent un abaissement significatif de la perméabilité de la barrière hémato-oculaire après un traitement à l'Irgapyrine.

Nous pouvons donc conclure que l'Irgapyrine diminue la perméabilité de la barrière hémato-oculaire des lapins normaux après un certains laps de temps, suivant son administration. Ce fait est d'un intérêt théorique général, car la barrière normale est d'habitude tout à fait résistante aux substances tendant à diminuer sa perméabilité.

On peut établir une comparaison avec l'expérience d'AMSLER et HUBER montrant que le calcium, même à fortes doses, n'influence pas la perméabilité de la barrière de l'œil sain. Tout se passe comme si la nature s'efforçait d'assurer à la barrière ciliaire un minimum de perméabilité afin de préserver la vie végétative de l'œil. D'autre part, lorsque la barrière est

gravement altérée par un processus inflammatoire, la fluorescéine apparaît instantanément et à forte concentration dans la chambre antérieure. Le calcium dans ces conditions, n'a aucune influence ; néanmoins, son action se révèle dans le sens d'un abaissement d'une barrière pathologiquement élevée dans des cas intermédiaires, comme le glaucome simple ou une forme atténuée d'iridocyclite chronique. HAGER a démontré que l'Irgapyrine tendait à stabiliser une barrière pathologiquement hyperperméable dans des cas d'iritis aiguës ou subaiguës.

II. *Phénylbutazone et Synopène.* — *Leur action sur la barrière hémato-oculaire pendant un choc anaphylactique.*

Dans cette expérience nous avons modifié la perméabilité de la barrière hémato-oculaire en produisant expérimentalement un choc anaphylactique. Il est bien connu que l'histamine en injection intraveineuse augmente la perméabilité capillaire. Ainsi, comme on pouvait s'y attendre, nous avons constaté une pénétration accélérée de la fluorescéine dans la chambre antérieure après l'injection intraveineuse de 20 cc. de sérum de cheval à des animaux préalablement sensibilisés. Il est très probable que cette action résulte d'un excès d'histamine libéré au cours du choc anaphylactique. Nous avons étudié les effets de la Butazolidine et du Synopène à des doses différentes, comme moyen de protection de la barrière ou en d'autres termes, pour maintenir la perméabilité capillaire à un niveau normal.

Le but de l'expérience suivante est de vérifier l'effet du choc anaphylactique sur la barrière hémato-oculaire du lapin traité auparavant à la Butazolidine ou au Synopène, et de contrôler l'action sur des animaux de contrôle. Rappelons ici que la Butazolidine est une des composantes de l'Irgapyrine.

Vingt-cinq lapins furent répartis en quatre groupes selon le traitement subi avant le choc anaphylactique.

Groupe A : 10 lapins. Dose quotidienne intramusculaire de 30 mg/kg de Butazolidine pendant 10 jours.

Groupe B : 5 lapins. Injections intramusculaires de 30 mg/kg de Butazolidine la veille du jour du choc anaphylactique.

Groupe C : 5 lapins. Injections intramusculaires de 1 mg/kg de Synopène deux fois par jour pendant 10 jours.

Groupe D : 5 lapins. Animaux de contrôle, choc anaphylactique sans traitement préliminaire.

Chez les animaux des quatre groupes ci-dessus, on injecta 20 cc. de sérum équin par voie intraveineuse au deuxième jour de l'expérience,

afin de sensibiliser les animaux. Onze jours plus tard, après que les groupes A et C eussent été traités pendant 10 jours soit à la Butazolidine, soit au Synopène, et que le groupe B eût reçu la veille une seule injection de Butazolidine, on injecta par voie intraveineuse la même quantité d'antigène déclenchant un choc anaphylactique grave. La perméabilité de la barrière hémato-oculaire à la fluorescéine fut contrôlée chez les 25 lapins normaux avant le début du traitement avec l'un ou l'autre des médicaments. La perméabilité de la barrière hémato-oculaire fut mesurée une fois de plus peu de temps après le choc anaphylactique.

Nous avons comparé les deux résultats et nous sommes arrivés à la conclusion que la perméabilité diminue légèrement dans le groupe A, tandis qu'elle augmente dans les trois autres groupes. La différence entre le groupe A et les autres groupes est statistiquement significative. Il n'y a pas de différence significative entre le groupe D (contrôle) et les groupes B et C. Le groupe A diffère cependant significativement du groupe D aussi bien que des résultats combinés de B, C et D.

En d'autres termes, seule la Butazolidine administrée pendant une période de 10 jours précédant le choc anaphylactique grave fut capable de maintenir la perméabilité capillaire de la barrière hémato-oculaire chez les lapins à un niveau normal. La Phénylbutazone est donc un agent efficace dans la protection des capillaires contre les effets de l'anaphylaxie. On peut expliquer quelques applications cliniques de la Butazolidine si l'on retient ce fait (figures 4 et 5).

Au cours de ces dernières années de nombreux auteurs ont démontré cliniquement que la Butazolidine augmentait la résistance capillaire. Elle aurait ainsi une action comparable à la cortisone et à celle des dérivés pyrazoliques (BARTH, DOMENJOZ et coll. 1955, VOELKEL, WILHELMI).

FABRE et BERGER ont étudié l'influence de la Butazolidine sur la myocardite sérique du lapin, aussi bien que sur les modifications de l'électrocardiogramme observées chez ces animaux au cours du choc anaphylactique. En outre, ces auteurs ont comparé l'action protectrice de ce médicament avec celle d'un antihistaminique et de la cortisone. Au cours d'un choc anaphylactique produit expérimentalement, tous les animaux de contrôle présentèrent des variations pathologiques de l'EKG, c'est-à-dire des rythmes ventriculaires polymorphes. La Butazolidine et le Synopène suppriment les rythmes ventriculaires anormaux chez plus de la moitié des animaux et atténuent les signes des lésions ischémiques. Seule la cortisone abolit chez tous les animaux, les rythmes ventriculaires pathologiques.

Selon ces auteurs, tous les animaux témoins ont présenté une myocardite allergique dont l'intensité est sensiblement diminuée grâce à la Butazolidine et à la Cortisone et à un degré moindre par le Synopène aux doses administrées. Cette action protectrice ne concernait que les infiltrations péri-artérielles et interstitielles. D'autre part, la nécrose musculaire n'est pas modifiée par ces trois médicaments. Ces faits ont amené les observations à conclure que la cortisone ou le Synopène agissent sur la perméabilité capillaire plutôt que sur l'inhibition de la réaction antigène-anticorps. L'action de la phénylbutazone ne se fait pas par l'intermédiaire du crotex surrénalien (BRODIE et coll.).

Etant donné que le taux sanguin normal de l'histamine est plus élevé chez le lapin que chez d'autres espèces, nous avons refait la même expérience avec des doses de Synopène plus fortes. La perméabilité de la barrière hémato-oculaire à la fluorescéine a été établie à deux reprises chez 12 lapins. Nous avons ensuite injecté par voie intraveineuse 20 cc de sérum de cheval, ce qui constitue pour cet antigène la dose sensibilisatrice. La courbe de perméabilité a été une fois de plus vérifiée. Nous avons alors provoqué le choc anaphylactique en injectant par voie endoveineuse 20 cc. de sérum de cheval, à tous les animaux qui venaient de recevoir une demi-heure auparavant une dose sous-cutanée de 20 mg/kg de Synopène. Immédiatement après le choc, nous avons pratiqué le test de la perméabilité capillaire à la fluorescéine, en injectant 0,1 cc. de fluorescéine sodique à 10 % par voie intraveineuse.

Un de nos lapins est mort 45 minutes après le choc malgré une courbe de perméabilité normale. Deux autres lapins ont succombé dans les 10 minutes après le choc. Chez les neuf lapins survivants, nous avons comparé les courbes de perméabilité établies aux quatre différentes occasions. Nous n'avons pas constaté de différence significative entre les résultats des dernières courbes et ceux des trois courbes précédentes. En d'autres termes, nous pouvons conclure que la perméabilité capillaire n'augmente pas pendant le choc anaphylactique chez le lapin traité préalablement avec 20 mg/kg de Synopène.

Il est généralement admis que les manifestations du choc anaphylactique sont dues à l'histamine ou à une substance apparentée, libérée dans le courant sanguin. Ainsi, des chercheurs se sont efforcés de découvrir une substance capable de neutraliser l'histamine en diminuant la sensibilité des tissus envers ce composé. Le résultat de leur recherche fut la découverte des antihistaminiques de synthèse.

Pasteur VALLERY-RADOT et d'autres ont vérifié l'action de 2339 RP sur le choc anaphylactique du lapin. Les doses de 2339 RP nécessaires

pour obtenir un état réfractaire au choc anaphylactique sont beaucoup plus élevées chez le lapin que chez d'autres espèces. Cette observation doit être mise en relation avec le fait que le choc anaphylactique revêt, chez le lapin, un aspect complètement différent de chez d'autres animaux et qu'en conséquence il est le résultat d'un mécanisme différent contre lequel les antihistaminiques sont moins efficaces. D'autre part, des recherches récentes ont montré que le taux sanguin normal d'histamine chez le lapin est plus élevé que chez d'autres animaux. Pasteur VALLERY-RADOT soulève la question de la relation qui existe entre ces deux faits.

HALPERN, GUILLAUMAT et CRUCHAUD ont augmenté considérablement la perméabilité de la barrière hémato-oculaire chez une série de lapins par des injections intraveineuses de 0,5 mg/kg. d'histamine. Ces auteurs ont refait la même expérience mais en faisant précéder l'injection intraveineuse d'histamine par une administration hypodermique de 20 mg/kg d'un antihistaminique de synthèse. Ils ont trouvé que, chez des animaux traités de cette façon, la perméabilité de la barrière hémato-oculaire à la fluorescéine restait plus ou moins normale, même après une injection d'histamine.

L'expérience clinique et de laboratoire a montré que les antihistaminiques sont le plus efficaces dans des conditions allergiques survenant le plus souvent après des changements dans la perméabilité vasculaire (DOMENJOZ, R., et JACQUES, R., VILHELMI, G. et DOMEMJOZ, R.). Pendant un choc anaphylactique dû à l'histamine il se produit une hémococoncentration, le plasma étant sorti du sang par les capillaires anormalement perméables. On trouve l'explication de la valeur thérapeutique des antihistaminiques de synthèse dans l'œdème pulmonaire aigu provoqué expérimentalement et dans l'albuminurie orthostatique, par l'action de ces substances sur la perméabilité capillaire.

Le test à la fluorescéine est un examen objectif et quantitatif pouvant être utilisé pour mesurer la perméabilité capillaire, ainsi que l'ont remarqué HALPERN, GUILLAUMAT et CRUCHAUD. La perméabilité de la barrière hémato-oculaire est sans doute significative, et très probablement équivalente à la perméabilité capillaire d'autres parties du corps, en supposant que l'examen soit fait sur des yeux normaux.

CONCLUSION

I. Pour étudier la perméabilité de la barrière hémato-oculaire, nous avons trouvé utile du point de vue statistique d'établir une courbe de perméabilité moyenne transformée avec des limites fiduciaires de 95%, nous limitant à trois valeurs d'intensité de la fluorescéine dans la chambre antérieure soit après 5, 15 et 25 minutes.

II. L'Irgapyrine peut diminuer la perméabilité de la barrière hémato-oculaire normale.

III. Un choc anaphylactique produit par l'injection de sérum de cheval chez des lapins préalablement sensibilisés augmente considérablement la perméabilité capillaire ainsi que le montre l'examen à la fluorescéine.

IV. La Butazolidine, administrée pendant une certaine période en doses thérapeutiques maintient la perméabilité capillaire à un niveau normal lors du choc anaphylactique produit expérimentalement chez le lapin.

V. Le Synopène administré en doses thérapeutiques chez l'homme est sans effet sur des lapins pendant un choc anaphylactique.

VI. Le Synopène utilisé en doses de 20 mg/kg. a une action semblable à celle de la Butazolidine, en ce qui concerne la protection de la perméabilité capillaire chez des lapins pendant un choc anaphylactique.

BIBLIOGRAPHIE

- AMSLER, M.: L'épreuve clinique de la perméabilité de la barrière hémato-oculaire à la fluorescéine. *Bull. Soc. franç. Ophtal.*, 59, 304-313, 1946.
- AMSLER, M. et HUBER, A.: Action du calcium sur la perméabilité de la barrière hémato-oculaire. *Bull. Soc. franç. Ophtal.*, 60, 359-363, 1947.
- Dyshorie sympathique. *Ophthalmologica*, 117, 202-206, 1949.
- Technisches und Prinzipielles zu unserem Fluorescein-Test. *Ophthalmologica*, 121, 130-137, 1951.
- BARTH, E.: Klinische Versuche und therapeutische Erfahrungen mit Aminopyrin-Butazolidin. *Zsch. inn. Med.*, 10, 181-189, 1955.
- BRODIE, B.B., LOWMAN, E.W., BURNS, J.J., LEE, P.R., CHENKIN, Th., GOLDMAN, A., WEINER, M., and STEELE, J.M.: Observations on the antirheumatic and physiologic effects of phenylbutazone (Butazolidin) and some comparisons with cortisone. *Amer. J. Med.*, 16, 181-190, 1954.
- COOK, C., and MACDONALD, R.K.: Effects of cortisone on the permeability of the blood-aqueous barrier to fluorescein. *Brit. J. Ophthal.*, 35, 730-740, 1951.
- DOMENJOZ, R., und JACQUES, R.: Ueber Synopen, ein neues Antihistaminicum. (N-Dimethylaminoäthyl-N-p-chlorobenzyl-aminopyridin). *Schweiz. med. Wschr.*, 79, 476-480, 1949.
- DOMENJOZ, E., ECKEL, H., und THEOBALD, W.: Zur Untersuchung der sogenannten Synovial-Permeabilität. *Mshr. Psychiat. Neurol.*, 129, 29-37, 1955.

- FABRE, J., et BERGER, A. : Actions comparées de la Butazolidine, de l'antihistaminique Synopène et de la cortisone sur la myocardite sérique expérimentale chez le lapin. *Sem. Hôp. Paris*, 31, 87-93, 1955.
- GOLDMANN, H. : Der Uebertritt der Fluorescein aus dem Blut ins Kammerwasser des normalen Menschen. *Experientia*, 5, 295, 1949.
- HAGER, J. : Irgapyrin-Therapie bei Augenerkrankungen. *Ophthalmologica*, 124, 205-220, 1952.
- HALPERN, B.N., GUILLAUMAT, L. et CRUCHAUD, S. : Action de l'histamine et des anti-histaminiques de synthèse sur la perméabilité capillaire de la barrière hémato-oculaire. *Sem. Hôp. Paris*, 24, 2564-2565, 1948.
- HOFSTETTER, M. : Die Wirkung von Calcium auf die Fluorescein-Permeabilität der Blut-Kammerwasserschranke. *Schweiz. med. Wschr.*, 78, 462-467, 1948.
- LEYA, A. : Contribution à l'étude des anti-histaminiques de synthèse. Action de l'antergan sur le choc anaphylactique chez le lapin. *C.R. Soc. Biol. Paris*, 140, 191-193, 1946.
- PASTEUR VALLERY-RADOT, Maurice, G., HALPERN, B.N., et HOLTZER, A. : Action d'un antihistaminique de synthèse, N-diméthyl-amino-éthyl-N-benzylaniline (2339 RP), sur le choc anaphylactique du lapin. *C.R. Soc. Biol. Paris*, 141, 227-229, 1947.
- PASTEUR VALLERY-RADOT, HALPERN, G., et HOLTZER, A. : Suppression de la tachyphylaxie anaphylactique par l'administration préalable d'un antihistaminique de synthèse. Contribution à l'étude du mécanisme de l'action des antihistaminiques de synthèse. *C.R. Soc. Biol. Paris*, 141, 229-230, 1947.
- VOELKEL, A. : Zum Problem der Grenzflächenwirksamkeit von Pyrazol-derivaten. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 102, 194-206, 1955.
- WILHELMI, G. : Ueber die entzündungshemmende Wirkung von Cortison, ACTH, Pyrazolen und anderen Antiphlogistica. *Medizinische* 1952, 1591-1595.
- WILHELMI, G., und DOMENJOZ, R. : Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Pyrazolen und Antihistaminen bei verschiedenen Arten der experimentellen Entzündung. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 85, 129-143, 1951.

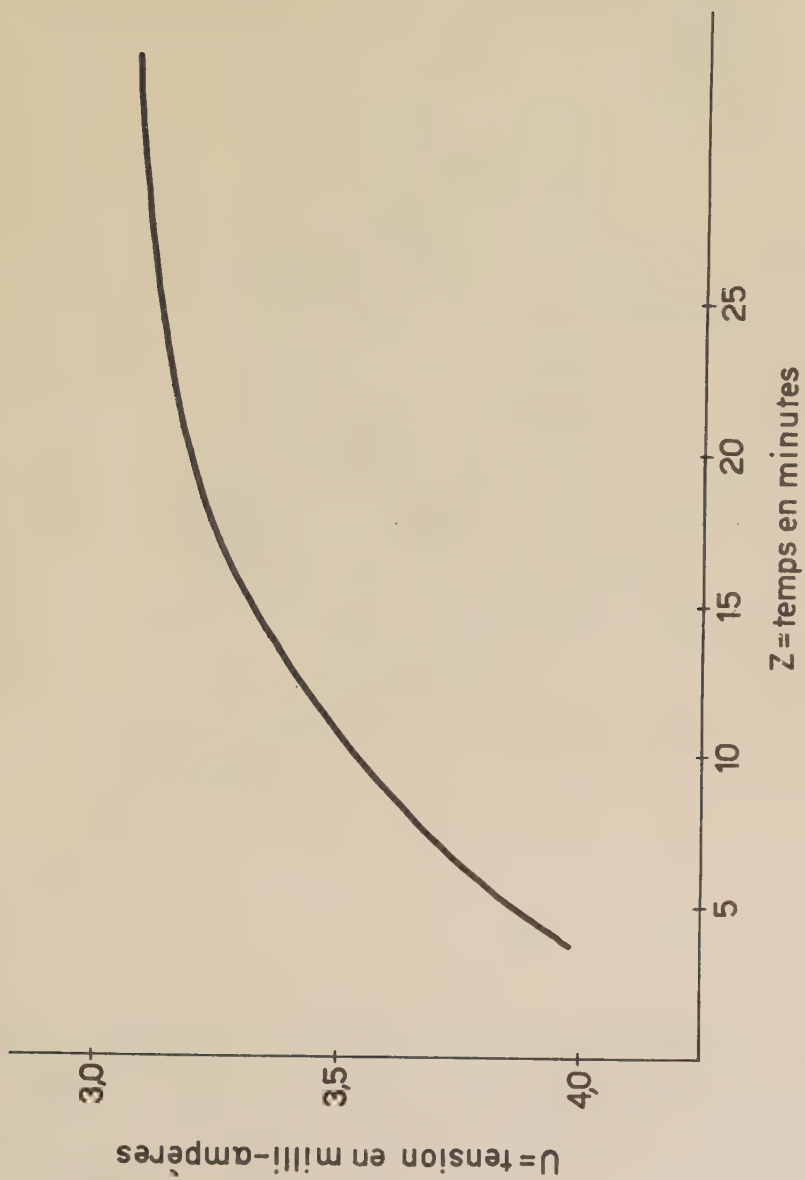


Figure 1 — Aspect général de la courbe de perméabilité

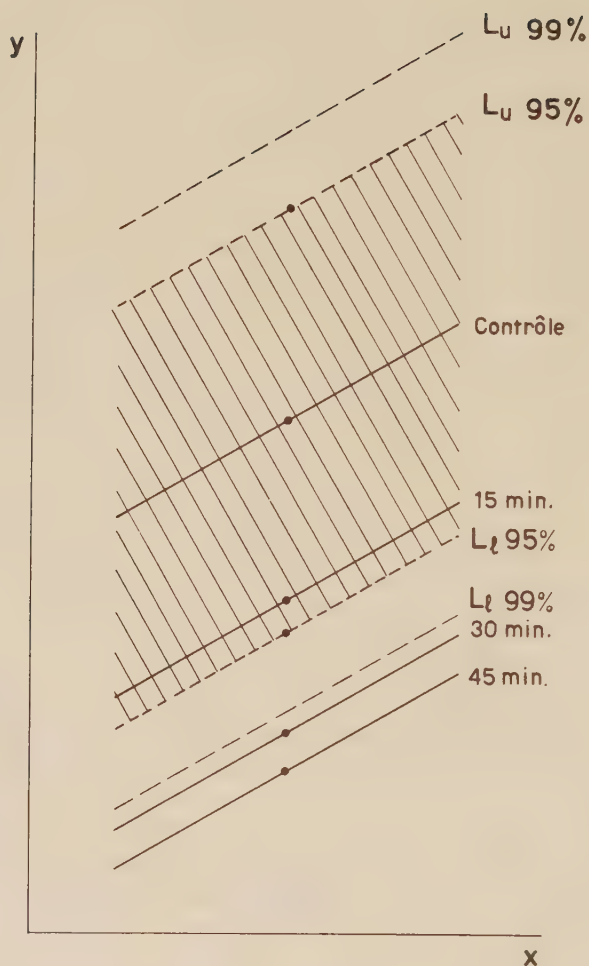


Figure 2 — Les courbes de la perméabilité ont été transformées en lignes droites. Dans le graphique sont représentées les courbes de la perméabilité chez les lapins de la série I, 15, 30 et 45 minutes après la dernière injection d'Irgapyrine. L_u , L_l = limites fiduciaires supérieures et inférieures pour la différence entre animaux traités et ceux de contrôle, à un niveau de probabilité de 95 % et de 99 %. Une diminution significative de la perméabilité de la barrière hémato-oculaire est obtenue après 30 et 45 minutes aux deux niveaux de probabilité.

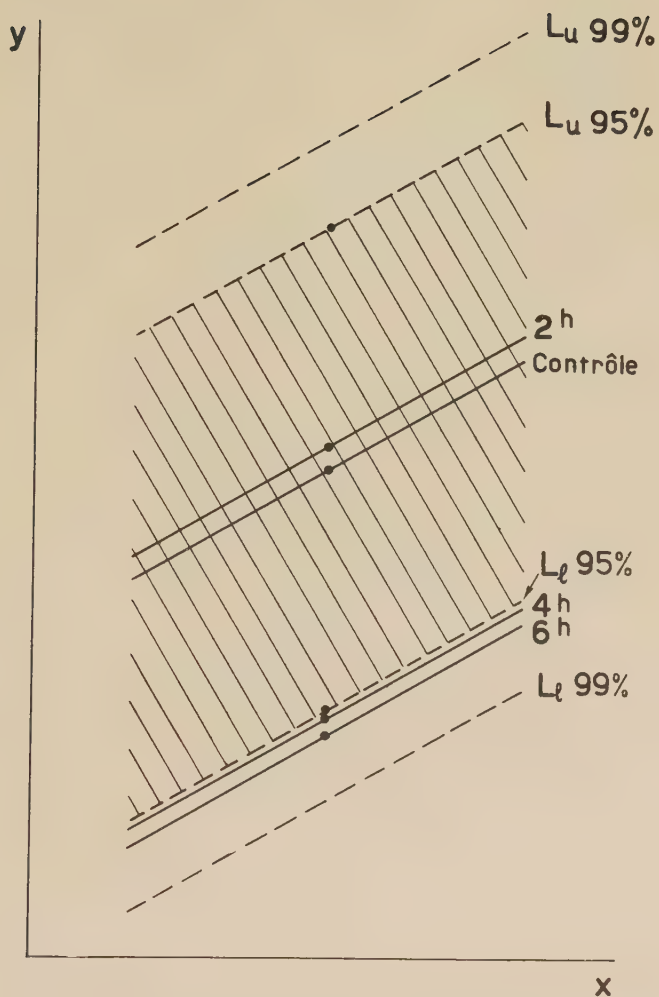


Figure 3 — Injection d'Irgapyrine, série II (testé 2, 4 et 6 heures après la dernière injection. L_u , L_l : limites fiduciaires supérieures et inférieures à un niveau de probabilité de 95 % à 99 %. Un effet significatif est observé après 4 et 6 heures à un niveau de probabilité de 95 %; néanmoins, à un niveau de 99 %, il n'y a pas d'effet significatif dans aucun des groupes.

(Courbe de perméabilité transformée en ligne droite.)

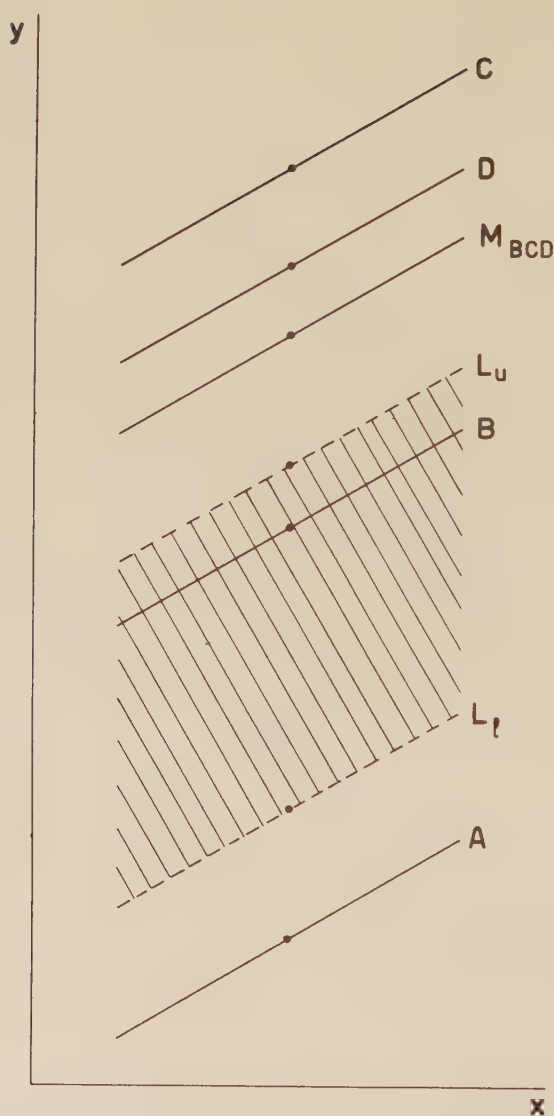


Figure 4 – Choc anaphylactique chez des lapins traités soit avec de la Butazolidine ou du Synopène. M_{BCD} = courbe moyenne des groupes B, C, D. L_u , L_l = limites fiduciaires supérieures et inférieures de la différence entre A et M_{BCD} , à un niveau de probabilité de 95 %. Groupe A diffère d'une façon significative de M_{BCD} .

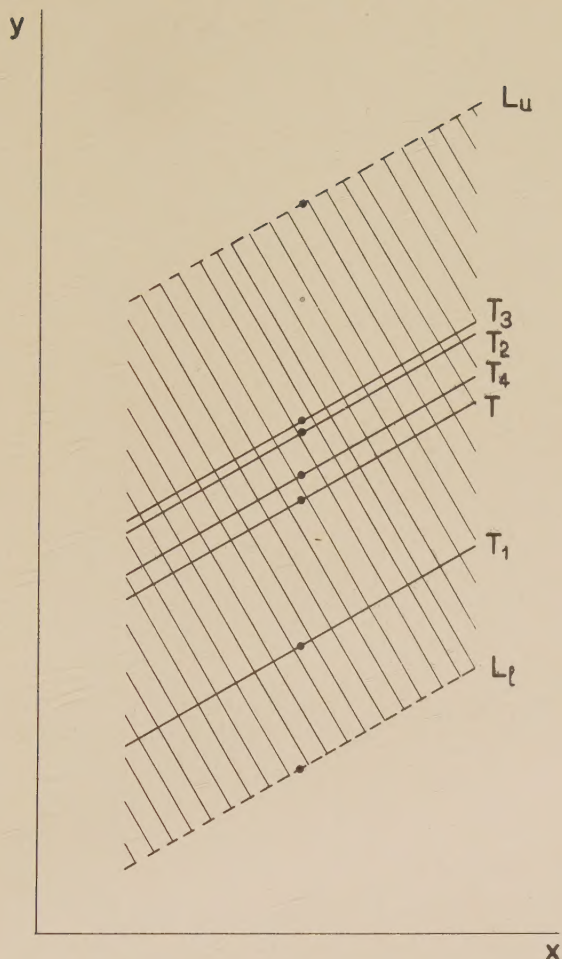


Figure 5 — Injection de Synopène à des lapins avant le choc anaphylactique. T = courbe moyenne des groupes T1, T2, T3. Lu, Ll = limites fiduciaires supérieures et inférieures pour la différence entre T et T4 à un niveau de probabilité de 95 %. T1, T2, T3 représentent les courbes de perméabilité obtenues à différentes occasions avant le choc anaphylactique. T4 est la courbe obtenue immédiatement après l'injection de 20 cc. de sérum de cheval à des animaux préalablement sensibilisés et traités avec le Synopène. Comme il n'y a pas de différence significative entre les divers groupes, le Synopène inhibe l'effet du choc anaphylactique (voir figure 4).

